

в программу гемостатической терапии наряду с мембраностабилизаторами, модуляторами синтеза гликозаминогликанов, а также стимуляторов коллагенообразования, комплексов дефицитных биометаллов (биоэлементные комплексы магне-В6, ксидифон, растительные экстракты, обогащенные биоминералами), а в перспективе и использование лекарственных компонентов на основе рекомбинантного фибриногена.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ЛИЗИНОПРИЛА (ДАПРИЛ, МЕДОКЕМИ) В КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

**Суджаева О.А.**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
Беларусь*

Из современных лекарственных препаратов наибольшее влияние на функцию эндотелия оказывают статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальция (Агеев Ф.Т.). Лизиноприл является гидрофильным иАПФ III класса, не метаболизируется в организме и циркулирует в крови вне связи с белками. Препарат активен без предварительной биотрансформации в печени, т.е. не является пролекарством. Высокие концентрации лизиноприла в крови и тканях достигаются при приеме 1 раз в сутки (Преображенский Д.В., 2002).

При артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркте миокарда (ИМ) и сахарном диабете (СД) активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), в первую очередь циркулирующее звено, затем – тканевое (Rouleau J. et al., 1991). Гидрофильный лизиноприл меньше проникает в клетки, что обеспечивает сохранение высокой концентрации в крови и, следовательно, более выраженную блокаду РААС (Еремина Ю.Н. и соавт., 2003). Поэтому лизиноприл оказывает более значимое угнетающее действие на циркулирующую РААС, что приводит к устранению биологических эффектов ангиотензина II и оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию. Кроме того, под воздействие иАПФ уменьшается отрицательное влияние катехоламинов, увеличивается активность простогландина II и брадикинина, что в ко-

нечном счете также способствует устранению эндотелиальной дисфункции.

Второй составляющей дисфункции эндотелия при АГ, ИМ и СД является окислительный стресс (ОС), который связан с образованием свободных радикалов при данных видах патологии и представляет собой сдвиг равновесия оксидантов (образование активных форм кислорода) и антиоксидантов в сторону гиперпродукции свободных радикалов. ОС приводит к ингибированию синтеза эндотелиального фактора релаксации (NO) (Балаболкин М.И., 2004). По данным Clapperton M. et al (1991) и Ереминой Ю.Н. и соавт. (2003) под влиянием лизиноприла снижается образование свободных радикалов, что также способствует восстановлению нарушенной эндотелиальной функции.

Лизиноприл является одним из наиболее изученных препаратов: он испытан в 7 крупных проспективных, рандомизированных, двойных слепых исследованиях, из них 5 – с «твердыми» конечными точками (смерть, ИМ, инсульт и т.д.), т. е. лизиноприл обладает доказанным протективным действием на органы-мишени. Общее число пациентов, вошедших в исследования с лизиноприлом, составило 53435 человек, т.е. препарат обладает высокой клинической эффективностью с позиций «медицины, основанной на доказательствах»

При АГ лизиноприл оказался эффективнее каптоприла (Whelton, 1991), квинаприла (De Cesaris et al., 1991), эналаприла (Hawkins et al., 1994). В STOP-Hypertension установлено, что при АГ эффективность лизиноприла сопоставима с  $\beta$ -блокаторами (атенолол, метопролол CR, пиндолол), диуретиками (гидрохлортиазид и амилорид), эналаприлом, а также с антагонистами кальция (фелодипин, исрадипин) (Dahlof B. et al., 1991). Аналогичные данные получены в одном из самых крупных из законченных исследований ALLHAT. Его целью явилась оценка частоты развития фатальных осложнений ИБС и нефатальных ИМ у пациентов, получавших хлорталидон, амлодипин, лизиноприл или доксазозин.

Лизиноприл оказался не менее эффективным, чем остальные гипотензивные препараты в предотвращении развития неблагоприятных коронарных событий (Davis B.R. et al., 1996). Однако, у пациентов, получавших лизиноприл, СД развивался достоверно реже, чем при приеме хлорталидона - 8,1% и 11,6% больных, соответственно ( $p<0,05$ ). В ATLAS (2000) проведено сравнение высокой дозы лизиноприла (около 35 мг) с низкой дозой (около 10 мг) в течение года более, чем у 3000 больных с ХСН II-IV класса по NYHA с фракцией выброса менее 30%. При приеме высокой дозы лизиноприла отмечалось существенное – на 12% - уменьшение летальности и госпитализаций. Как

высокие, так и низкие дозы хорошо переносились: частота побочных эффектов была сопоставима. Применение низкой дозы обеспечивает примерно половину эффекта, достигаемого при приеме высокой дозы (Packer M. et al., 1999).

Терапия лизиноприлом, начатая в первые 24 часа от момента развития острого ИМ, приводит к снижению летальности в целом, а также к уменьшению общего количества неблагоприятных исходов, таких, как смерть и нарушения функции миокарда. Эти данные, полученные в исследовании GISSI-3, сделали очевидной целесообразность применения лизиноприла в первые 24 ч ИМ (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3, 1994).

При сочетании АГ с СД, встречающемся все чаще ввиду увеличения общей продолжительности жизни, развивается целый ряд анатомических и функциональных нарушений со стороны сосудистого эндотелия: увеличивается содержания фактора Виллебранда в плазме крови, увеличивается экспрессия, синтез и содержания эндотелина-1. В то же время снижается выработка протастацилина и NO, а также уменьшается чувствительность к нему. Кроме того, изменяется фибринолитическая активность плазмы, появляются нарушения деградациии плазмина гликолизированным фибрином, повышается уровень конечных продуктов гликосилации. Вышеизложенное затрудняет выбор антигипертензивной терапии у больных СД, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и, прежде всего, воздействие на углеводный и липидный обмен.

При выборе оптимального антигипертензивного препарата при СД необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Трудной задачей является также подбор комбинированной гипотензивной терапии при необходимости. Принятие решения о начале лечения мягкой АГ или продолжении наблюдения за уровнем АД без назначения терапии в настоящее время основывается на формальной оценке сердечно-сосудистого риска в целом, а не только на определенном уровне АД. Ингибиторы АПФ отвечают большинству из этих требований: наряду с высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов, они метаболически нейтральны, устраняют инсулинорезистентность и способны восстанавливать ранний пик секреции инсулина. Ингибиторы АПФ оказывают мощный органопротективный эффект, который приобретает особое значение у больных СД, страдающих от поражения сердца, почек, сосудов сетчатки. При СД и АПФ существенно уменьшают гипертрофию левого желудочка, снижают протеинурию и стабилизируют фильтрацион-

ную функцию почек, также замедляют развитие диабетической ретинопатии, сдерживая переход препролиферативной стадии в пролиферативную (Мравян С. И соавт., 2001).

Теоретическая подоплека получила наглядное практическое подтверждение для лизиноприла после публикации результатов исследования EUCLID. У больных СД лизиноприл обладал нефро- и ретинопротективными свойствами как при наличии, так и при отсутствии АГ (The EUCLID study group, 1997).

Препарат лизиноприла ДАПРИЛ изучен в рандомизированном, перекрестном, плацебо-контролируемом исследовании Г.Ф. Андреева и соавт., посвященном оценке воздействия даприла в комбинации бетагистином на качество жизни больных стабильной АГ и головокружением. Было выявлено снижение АД под влиянием комбинированной терапии даприлом и бетагистином, которое было сопоставимо с таковым при монолечении только даприлом. Комбинированная терапия улучшала показатели 5 шкал качества жизни, охватывающих практически все ее составляющие, монотерапия даприлом – 3 шкалы.

Сделан вывод о том, комбинация бетагестина с даприлом благоприятно действует на выраженность головокружения и снижает риск возникновения головокружений от основных провоцирующих факторов. Длительный прием комбинации даприла и бетагестина обладает хорошей эффективностью и переносимостью.

## **ЛИПИДНЫЕ И НЕЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ ЛОВАСТАТИНА (МЕДОСТАТИН, КИПР) В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**Суджаева О.А.**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
Беларусь*

Влияние статинов на эндотелиальную функцию – сложный комплексный процесс, сведения о котором постоянно пополняются. Статины уменьшают жесткость и толщину сосудистой стенки, что способствует улучшению ее структуры, снижают экспрессию генов рецепторов ангиотензина-1 (AT1) на поверхности эндотелиальных клеток.